

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. E. Wollheim

UNTERSUCHUNGEN ZUR ANSPRECHBARKEIT DER
DIABETIKER AUF BZ 55

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

vorgelegt von

Max Lehrnbecher
aus Würzburg

Würzburg 1959

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. E. Wollheim

UNTERSUCHUNGEN ZUR ANSPRECHBARKEIT DER
DIABETIKER AUF BZ 55

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Max Lehrnbecher
aus Würzburg

Würzburg 1959

Referent: Professor Dr. med. Julius Moeller

Korreferent: Professor Dr. med. Ernst Wollheim

Tag der Promotion: **20. 8. 59**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSANGABE :

Einleitung	1
Methodik	3
Ergebnisse	5
I. Acetylierungsgrad im Harn und Blut . .	5
II. Blutspiegel von BZ 55	6
III. Ausscheidung von BZ 55 im Harn	7
IV. Kreatinin-Clearance	9
V. Clearance - BZ 55	9
VI. Verhalten des Reststickstoffes unter BZ 55	11
VII. Rückresorption	13
Besprechung	14
I. Acetylierungsgrad	14
II. Blutspiegel	14
III. Die Eliminationsgeschwindigkeit	17
IV. Kreatinin-Clearance	18
V. Renale Clearance von BZ 55	19
VI. Verhalten des Reststickstoffes	20
VII. Rückresorption	21
Zusammenfassung	23
Literatur	29

EINLEITUNG.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonamidverbindungen ist bereits seit den Untersuchungen von VONKENNEL und KIMMIG, BOVET und DUBOST und LOUBATIERES bekannt. Eine neue Sulfonamidverbindung mit blutzuckersenkendem Effekt ist der N_1 -p-aminobenzolsulfonyl- N_2 -n-butyl-harnstoff (BZ 55), der von Haak und Mitarbeitern synthetisiert wurde. Eingehende pharmakologische Untersuchungen führten ACHELIS und HARDEBECK durch. In die Klinik wurde es durch FRANKE und FUCHS sowie durch BERTRAM eingeführt. Bezüglich des Wirkungsmechanismus bestehen, trotz zahlreicher Untersuchungen, auch heute noch keine einheitlichen Auffassungen. Von einem Teil der Autoren wird die Wirkung des BZ 55 auf eine Beschleunigung der Insulinausschüttung aus den B-Zellen des Pankreas zurückgeführt, während andere Untersucher eine Schädigung der A-Zellen annehmen.

Auf Grund der klinischen Erfahrungen ist nur bei einem Teil der Diabetiker die orale Therapie mit BZ 55 erfolgversprechend, wobei sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Einstellbarkeit ergibt (BERTRAM). Vom 50. Lebensjahr an fanden sich 50 % und mehr positive Beobachtungen. Neben dem Lebensalter spielt das Manifestationsalter eine Rolle (MOHNIKE, ULRICH und JUTZI). Wird der Diabetes mellitus erst jenseits des 50. Lebensjahres festgestellt, so liegen die Erfolgsquoten der peroralen Therapie mit BZ 55 bei 80 %. Von besonderer Bedeutung für die Einstellbarkeit sind die sog. Diabetes-typen (BERTRAM). Beim hyperthyreotischen, hochwüchsigen und mageren Typ überwiegen ganz erheblich die negativen Fälle, während bei konstitutionsmäßig Indifferenten bereits eine Erfolgsquote von gut 40 % erreicht wird. In der Gruppe der adipösen, stenischen bzw. bei Patienten mit Cushingtyp überwiegen die gut einstellbaren Fälle mit etwa 75 % und mehr. Von Bedeutung ist auch der Insulinbedarf vor der Umstellung auf die perorale Therapie, wobei Patienten, die bisher kein Insulin erhielten, am günstigsten ansprachen (HÖPKER; MOHNIKE,

ULRICH und JUTZI). Bei einer Tagesinsulindosis zwischen 20 und 30 Einheiten und mehr sinken die Erfolgsaussichten unter 50 %. Ebenso lassen sich langfristig mit Insulin behandelte Diabetiker nur schwer einstellen (MOHNIKE, ULRICH und JUTZI). Auch die Diabeteskomplikationen sind bezüglich der Einstellbarkeit zu berücksichtigen.

Die Bedeutung einer strengen Indikationsstellung für die orale Behandlung des Diabetes mellitus ist allgemein anerkannt. Die oben angegebenen Indikationsmerkmale stellen eine wesentliche Hilfe dar, garantieren aber nicht immer einen Behandlungserfolg. Es wurden deshalb zahlreiche Schnellteste angegeben, die alle darauf beruhen, daß der Blutzuckerabfall nach einer einmaligen Tablettenbelastung als Kriterium gewertet wird (PFEIFFER, SCHÖFFLING, STEIGERWALD, DITSCHUNEIT und HEUBEL; ARDUINO; MEHNERT und MARBLE).

Im Gegensatz dazu stellten CHALIOUNGUI, Awni, GHAREEB, SHAWARBY (Kairo) und SACHSSE fest, daß kurzfristige Testversuche unzulänglich sind und nichts über die spätere Ansprechbarkeit aussagen. Bei einigen Patienten trete nämlich erst nach einer Behandlungsdauer von einem Monat eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage ein.

MOELLER und HÜMMER fanden an Hand ihrer Versuche an 39 Diabetikern, daß der Höhe des Glomerulusfiltrates ein entscheidender Einfluß bezüglich der Ansprechbarkeit auf die orale Therapie zukommt. Eine niedrige Clearance spricht für ein gutes Ansprechen, während in keinem Fall bei einem Glomerulusfiltrat von über 125 ccm/min eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage eintrat.

Die folgende Arbeit soll bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden über das Verhalten der Kreatinin-Clearance, der Nadisan-Clearance, der Nadisanausscheidung im Harn, über den Acetylierungsgrad im Blut und Harn, die Rückresorption und über die Höhe des Sulfonamidspiegels im Blut Aufschluß geben und evtl. Anhaltspunkte für die Ansprechbarkeit aufdecken.

METHODIK.

Es wurden 19 Diabetiker im Alter zwischen 25 und 81 Jahren über drei bis fünf Tage mit BZ 55 belastet. Bei 8 Diabetikern bestand die Zuckerkrankheit weniger als ein Jahr, bei 9 Diabetikern ein bis fünf Jahre und bei 2 Diabetikern sieben Jahre. Zum Vergleich dazu wurden dieselben Versuche an 11 Stoffwechselgesunden mit unterschiedlicher Nierenfunktion durchgeführt. Es sollte dabei festgestellt werden, ob Diabetiker und Stoffwechselgesunde ein unterschiedliches Verhalten aufweisen. Wir bevorzugten bei unseren Versuchen BZ 55, da dieses im Vergleich zu D 860 einen länger anhaltenden Blutspiegel und eine verzögerte Ausscheidung besitzt. Von einem Ansprechen auf die orale Therapie mit BZ 55 wurde dann gesprochen, wenn die Probanden während der Versuchsdauer einen deutlichen Abfall des Blutzuckers aufwiesen, bzw. wenn bei Diabetikern die Zuckerausscheidung im Harn verschwand oder zumindest sich verringerte.

Am ersten Tage erhielt die Versuchsperson 3 gr, am 2. Tag 2,5 gr, am 3. Tag 2 gr, am 4. Tag 1,5 gr und am 5. Tag 1 gr BZ 55. Die gesamte Tagesdosis wurde morgens auf einmal eingenommen. Unmittelbar vor dem Versuch wurde der Blutzucker, der Reststickstoff und das Glomerulusfiltrat bestimmt. Genau zwei Stunden und nochmals 24 Stunden nach Versuchsbeginn und vor Abschluß des Versuches nach drei bis fünf Tagen erfolgte die Kontrolle des Reststickstoffes, der Kreatininclearance und des Blutspiegels von BZ 55. Der Harn der Versuchsperson wurde täglich gesammelt und die Ausscheidung von Zucker und BZ 55 ermittelt. Der Blutzucker wurde täglich dreimal untersucht.

Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte nach der Methode von HAGEDORN JENSEN, die des Reststickstoffes nach dem Kjeldal-Prinzip und die des Glomerulusfiltrates mit Hilfe der endogenen Kreatinin-Clearance. BZ 55 wurde im Blut und Harn mit der Methode von BRATTON und

MARSHALL mit N-(1-naphthyl)-Aethylendiaminhydrochlorid als Kuppelungssubstanz nachgewiesen (x). Der Zuckergehalt im Harn wurde polarimetrisch bestimmt. Aus dem Blutspiegel und der Urinausscheidung von BZ 55 wurde die renale Clearance von BZ 55 errechnet. Die Rückresorption einer Substanz ermittelt man aus der Differenz zwischen dem Produkt aus dem Glomerulusfiltrat und dem Blutspiegel der betreffenden Substanz einerseits und dem Produkt aus dem Urinminutenvolumen und der Konzentration des betreffenden Stoffes im Harn andererseits.

Bezeichnet man mit T_{nad} die rückresorbierte Menge Nadisan, so ergibt sich:

$$T_{\text{nad}} = P_{\text{nad}} \cdot C_{\text{Kr}} - U_{\text{nad}} \cdot V$$

wobei:

P_{nad} = Nadisanspiegel im Blut (mg/ccm)

C_{Kr} = Kreatinin-Clearance (ccm/min)

U_{nad} = Nadisanspiegel im Urin (mg/ccm)

V = Urinminutenvolumen.

(x) Für die freundliche Überlassung der entsprechenden Versuchsmengen von Nadisan und für die Bestimmung des Sulfonamidspiegels im Blut und Harn sei hiermit der Firma C. F. Boehringer u. Söhne bester Dank ausgesprochen.

ERGEBNISSE.

I. Acetylierungsgrad im Harn (a) und Blut (b):

BZ 55 wird wie alle Sulfonamide acetyliert. Man findet es deshalb im Harn und Blut in freier und acetylierter Form. Unter dem Begriff Gesamt-Nadisan versteht man sowohl die freie als auch die acetylierte Substanz. Der Acetylierungsgrad gibt das Verhältnis zwischen dem acetylierten und dem Gesamt-Nadisan wieder ($\frac{\text{Acetyl BZ 55}}{\text{ges. BZ 55}}$).

- a) Der Acetylierungsgrad im Harn liegt bei den von uns untersuchten Diabetikern, die auf BZ 55 ansprachen (positiven Fälle), im Durchschnitt bei $55,6 \pm 4,3 \%$. Bei nadisanresistenten negativen Fällen bei $46,9 \pm 4,8 \%$ (Tbl. 1, 2 und 5).

Bei den Stoffwechselgesunden betrug der Acetylierungsgrad im Harn bei den positiven Fällen im Durchschnitt $57,4 \pm 5,28 \%$ und $48,4 \pm 9,75 \%$ bei den negativen Fällen (Tbl. 3, 4 und 5).

Es ergibt sich also bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden kein wesentlicher Unterschied zwischen positiven und negativen Fällen, so daß aus dem Acetylierungsgrad im Urin kein Rückschluß auf die Ansprechbarkeit zu ziehen ist.

- b) Im Blut kommt BZ 55 im Gegensatz zum Harn fast nur in freier Form vor. Der Acetylierungsgrad ist außerordentlich niedrig.

Bei unseren Diabetikern lag er bei den positiven Fällen im Durchschnitt bei $3,4 \pm 1,07 \%$, bei den negativen Fällen bei $2,0 \pm 0,64 \%$ (Tbl. 1, 2 und 5).

Der Acetylierungsgrad im Blut betrug bei unseren auf BZ 55 ansprechenden Stoffwechselgesunden im Durchschnitt $4,2 \pm 0,82 \%$ und $2,08 \pm 0,96 \%$ bei den negativen Fällen.

Da auch hier keine wesentliche Differenz zwischen positiven und negativen Fällen zu erkennen ist, gibt der Acetylierungsgrad im Blut ebenso wie der des Harnes keinen Anhalt für die Ansprechbarkeit auf BZ 55.

II. Blutspiegel von BZ 55:

Damit eine Substanz wirksam wird, ist ein bestimmter Blutspiegel erforderlich. Wir untersuchten deshalb den Blutspiegel von BZ 55 und fanden, daß dieser bei Patienten, die auf BZ 55 ansprachen, etwas höher liegt, als bei nadisan-resistenten Fällen.

Der Blutspiegel von freiem BZ 55 lag bei unseren Diabetikern, die auf BZ 55 ansprachen, im Durchschnitt bei $13,1 \pm 1,14 \text{ mg\%}$, im Vergleich zu $10,8 \pm 0,75 \text{ mg\%}$ bei den nicht zu beeinflussenden Fällen (Tb1. 1, 2 und 5). Der Blutspiegel von Gesamt-BZ 55 (auf den Tabellen steht er in Klammern hinter den Zahlen für freies BZ 55) zeigte kaum einen Unterschied gegenüber dem Wert für freies BZ 55, da Nadisan im Blut fast nur in freier Form vorkommt. Der Durchschnittswert für Gesamt BZ 55 betrug bei unseren positiven Diabetikern $13,5 \pm 1,16 \text{ mg\%}$, bei den negativen Fällen $11,0 \pm 0,72 \text{ mg\%}$.

Von den 19 von uns untersuchten Diabetikern bildeten drei insofern eine Ausnahme, als trotz eines niedrigen Spiegels von BZ 55 im Blut ein deutlicher blutzuckersenkender Effekt nachweisbar war.

Bei unseren Nichtdiabetikern war der Unterschied in der Höhe des Blutspiegels bezüglich der Ansprechbarkeit auf BZ 55 noch geringer als bei den Diabetikern. Die positiven Fälle hatten einen Durchschnittswert von $13,8 \pm 0,93 \text{ mg\%}$ für freies (Gesamt BZ 55 : $14,5 \pm 1,04$) und die negativen Fälle einen Durchschnittswert von $12,9 \pm 0,87 \text{ mg\%}$ (Gesamt BZ 55

: $13,2 \pm 0,88$ mg%) BZ 55 im Blut (Tb1. 3 und 5).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den positiven und negativen Fällen besteht also nicht.

III. Ausscheidung von BZ 55 im Harn:

Die Höhe des Blutspiegels wird in hohem Maße von der renalen Ausscheidung von BZ 55 beeinflusst. Untersucht man bei Diabetikern, die mit BZ 55 belastet wurden, die Ausscheidung von freiem BZ 55 im Harn, so findet man, daß Patienten, die auf BZ 55 ansprachen, weniger Nadisan ausscheiden, als solche, die keine Stoffwechselwirkung zeigten. Von 19 von uns untersuchten Diabetikern wichen lediglich drei davon ab. Die Ausscheidung von freiem BZ 55 lag bei Patienten, die auf BZ 55 ansprachen, zwischen 58 und 430 mg/24 Std, im Durchschnitt bei $290 \pm 48,8$ mg/24 Std. Hatte BZ 55 jedoch keine Wirkung auf die diabetische Stoffwechselslage, so wurden im Durchschnitt $486 \pm 92,6$ mg/24 Std an freiem BZ 55 ausgeschieden. Für das Gesamt Nadisan (freies und acetyliertes) ergaben sich die gleichen Verhältnisse. Auch hier schieden Diabetiker, deren Stoffwechsel durch BZ 55 unbeeinflusst blieb, etwas mehr Gesamt BZ 55 (im Durchschnitt 868 ± 119 mg/24 Std) aus, als solche, die auf BZ 55 ansprachen (im Durchschnitt 645 ± 87 mg/24 Std). (Tb1. 1, 2 und 5).

Wie bei Diabetikern, lag auch bei unseren Stoffwechselgesunden die Ausscheidung von BZ 55 bei den negativen Fällen höher, als bei solchen Patienten, die auf BZ 55 ansprachen. Im Durchschnitt schieden Zuckerstoffwechselgesunde negativ reagierende Probanden innerhalb 24 Stunden 406 ± 73 mg freies und 880 ± 188 mg Gesamt BZ 55 aus. Trat unter BZ 55 jedoch eine Blutzuckersenkung ein, so wurden im Durchschnitt nur 247 ± 34 mg freies und $581 \pm 38,5$ mg Gesamt-BZ 55 innerhalb 24 Stunden ausgeschieden (Tb1. 3, 4 und 5).

Bringt man die Ausscheidung von freiem BZ 55 mit dem Rückgang der Zuckerausscheidung im Urin in Beziehung, so erkennt man, daß die Ausscheidung von BZ 55 in Korrelation zu der Stoffwechsellage steht (Abb. 1), d. h. je geringer die Ausscheidung von BZ 55 im Harn ist, um so günstiger ist der Effekt auf den diabetischen Stoffwechsel. Im Gegensatz dazu sprechen hohe Nadisanausscheidung für eine schlechte Wirkung von BZ 55 auf den Zuckerstoffwechsel.

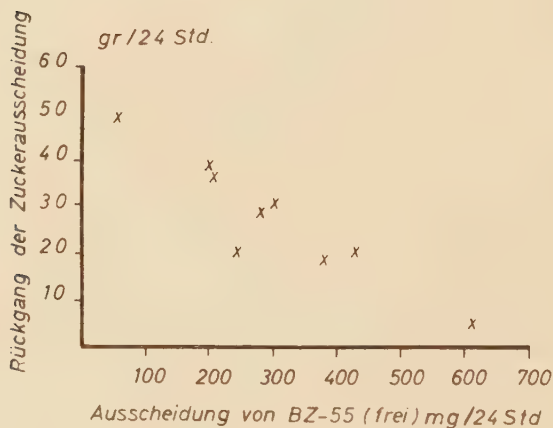


Abbildung 1

Beziehung zwischen der Ausscheidung von freiem BZ 55 (mg/24 Std) und dem Rückgang der Zuckerausscheidung im Harn (gr/24 Std) bei 9 auf BZ 55 gut ansprechende Diabetiker.

IV. Kreatinin - Clearance:

MOELLER und HÜMMER verglichen bei Diabetikern die Nierenfunktion mit dem Erfolg der peroralen Behandlung und fanden, daß das Glomerulusfiltrat in deutlicher Korrelation zur Ansprechbarkeit steht. Auch wir nahmen solche Untersuchungen sowohl bei Diabetikern, als auch bei Stoffwechselgesunden vor.

Von unseren 19 Diabetikern sprachen 11 auf BZ 55 gut an. Sie hatten eine Kreatinin-Clearance, die kleiner war als 120 ccm/min. Dagegen zeigten alle Patienten mit einem Glomerulusfiltrat von über 120 ccm/min bei oraler Belastung mit BZ 55 keine Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels. Zwei Patienten bildeten insofern eine Ausnahme, als sie bei einer kleinen Kreatinin-Clearance (80 bzw. 90 ccm/min) auf BZ 55 nicht ansprachen. Der Mittelwert der positiven Fälle lag bei $88 \pm 6,3$ ccm/min, der der negativen Fälle bei $124 \pm 9,43$ ccm/min (Tbl. 1, 2 und 5).

Von den 11 Stoffwechselgesunden sprachen 7 auf BZ 55 gut an. Ihr Glomerulusfiltrat lag bei allen unter 120 ccm/min, bei einem Mittelwert von $93 \pm 7,43$ ccm/min. Der Blutzucker blieb jedoch bei allen Versuchspersonen mit einem Glomerulusfiltrat von über 140 ccm/min (Durchschnitt: $145 \pm 4,27$ ccm/min) nach oraler Belastung mit BZ 55 unbeeinflusst. (Tbl. 3, 4 und 5).

V. Clearance - BZ 55:

Die renale Clearance von BZ 55 errechnet sich aus dem Blutspiegel und der Größe der Urinausscheidung von BZ 55. Die meisten auf die Therapie ansprechenden Fälle weisen eine niedrige Clearance von BZ 55 von unter 2 ccm/min auf.

Bei Diabetikern, welche auf BZ 55 ansprachen, lag der Durchschnitts-

wert der Clearance von freiem BZ 55 bei $1,6 \pm 0,32$ ccm/min, derjenige von Gesamt-BZ 55 bei $3,7 \pm 0,74$ ccm/min. Die negativen Fälle unter den Diabetikern hatten im Durchschnitt eine renale Clearance von $3,1 \pm 0,54$ ccm/min für freies und von $5,4 \pm 0,94$ ccm/min für Gesamt-BZ 55. (Tbl. 1, 2 und 5).

Ebenso wie bei den Diabetikern war auch bei den auf BZ 55 ansprechen- den stoffwechselgesunden Versuchspersonen die Clearance von freiem BZ 55 niedrig und hatte einen Durchschnittswert von $1,3 \pm 0,26$ ccm/min für freies und $3,0 \pm 0,37$ ccm/min für Gesamt-BZ 55. Bei den negativen Fällen betrug die Clearance an freiem BZ 55 $2,6 \pm 0,58$ ccm/min, diejenige für Gesamt-BZ 55 $5,2 \pm 1,06$ ccm/min (Tbl. 3, 4 und 5). Eine strenge Korrelation zwischen dem Glomerulusfiltrat und der Clearance für freies BZ 55 ist nicht sicher nachweisbar (Abb. 2).

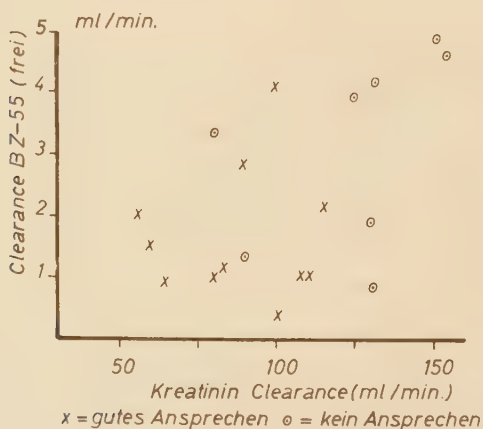


Abbildung 2

Beziehung zwischen der Kreatinin-Clearance (ccm/min) und der Clearance an freiem BZ 55 (ccm/min) bei 19 Diabetikern (x = gutes Ansprechen auf die orale Therapie; o = kein Ansprechen).

VI. Verhalten des Reststickstoffes unter BZ 55:

BZ 55 ist ein Sulfonylharnstoff, also eine Stickstoffverbindung. Es interessierte uns deshalb das Verhalten des Reststickstoffes im Blut während der Belastung mit BZ 55.

Tabelle 1 zeigt, daß sämtliche Diabetiker, die auf BZ 55 ansprachen, in den folgenden Tagen einen Anstieg des Reststickstoffes im Blut aufwiesen. Er lag in unseren Fällen zwischen 0,6 und 8,4 mg%; im Durchschnitt bei 7,3 mg%. Lediglich ein Patient bildete eine Ausnahme. Bei ihm fiel der Reststickstoff im Blut um 5,6 mg% ab. Es handelte sich dabei um einen 69jährigen Patienten mit einer Diabetesdauer von 7 Jahren. Vor der Umstellung war der Patient mit 28 Einheiten Insulin gut eingestellt. Er hatte eine Kreatinin-Clearance von 60 ccm/min. Die Nadisan-Clearance war niedrig und die Ausscheidung von freiem BZ 55 im Harn betrug 386 mg innerhalb von 24 Stunden.

Von den 8 Diabetikern, die auf BZ 55 nicht ansprachen, zeigten 7 in den folgenden Tagen einen Rückgang des Reststickstoffes (Tbl. 2). Er betrug 1,0 bis 10,8 mg% und lag im Durchschnitt bei 4,27 mg%. Lediglich ein Patient hatte einen Anstieg des Reststickstoffes im Blut von 1,0 mg%. Bei dieser einen Ausnahme handelte es sich um einen 30jährigen Mann mit einer schweren Lebercirrhose nach Dystrophie. Sein Diabetes, der erst seit zwei Monaten bestand, war vor dem Umstellungsversuch auf die orale Medikation mit 20 E Depot-Insulin bei 200 KH gut eingestellt. Einen Tag vor der Umstellung stieg aus ungeklärter Ursache der Blutzucker an und die Zuckerausscheidung im Harn nahm stark zu. Die Umstellung wurde aber trotzdem versucht. Weil sich die Stoffwechsellage jedoch zusehends verschlechterte wurde am vierten Tag BZ 55 wieder abgesetzt und durch 20 E Depot-Insulin substituiert. Der Stoffwechsel konnte aber auch jetzt nicht mehr befriedigend ausgeglichen werden. Der Blutzucker wurde nur wenig gesenkt und die Zuckerausscheidung im Urin war noch beträchtlich. Bemerkenswert ist, daß der Patient eine hohe Kreatininclearance

besitzt, aber im Harn nur wenig freies BZ 55 (140 mg/24 Std) ausscheidet. Auch seine Clearance an freiem BZ 55 war niedrig.

Patienten mit einem Glomerulusfiltrat von unter 125 ccm/min sprechen auf BZ 55 gut an. Ihre positive Reaktion geht meistens mit einem Anstieg des Reststickstoffes im Blut einher. Dieser Wert liegt um so höher, je kleiner das Glomerulusfiltrat ist. Diabetiker mit einem Glomerulusfiltrat von über 125 ccm/min sprachen auf die orale BZ 55-Therapie nicht an und weisen in den folgenden Tagen einen Abfall des Reststickstoffes im Blut auf (Abb. 3).

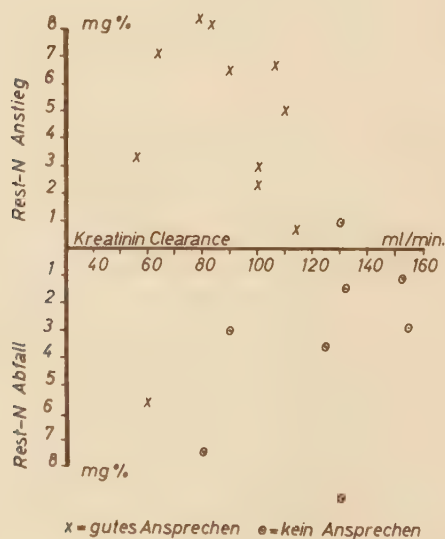


Abbildung 3

Beziehung zwischen der Kreatinin-Clearance (ccm/min) und dem Verhalten des Reststickstoffes unter BZ 55 bei 19 Diabetikern.

Dieselben Beziehungen ergeben sich auch zwischen der Clearance an freiem BZ 55 und dem Verhalten des Rest-N unter BZ 55. Diabetiker, die auf BZ 55 ansprachen, haben eine niedrige Clearance an freiem BZ 55. Bei 11 Patienten war sie in 10 Fällen kleiner als 2,5 ccm/min. Je niedriger die Nadisan-Clearance, desto höher der Reststickstoffanstieg. Lediglich ein Patient hatte bei einer Nadisan-Clearance von 1,5 ccm/min einen Abfall des Reststickstoffes im Blut um 5,6 mg%. Von 8 Patienten, die auf BZ 55 nicht ansprachen, hatten 5 eine Clearance von freiem BZ 55, die größer war als 3,3 ccm/min.

Auch das Verhalten des Reststickstoffes während der Belastung mit BZ 55 zeigte bei Stoffwechselgesunden keinen Unterschied gegenüber dem der Diabetiker. Alle Versuchspersonen, die auf BZ 55 mit einem Abfall des Blutzuckers reagierten, wiesen einen, wenn auch zum Teil nur geringen Anstieg des Reststickstoffes auf. Er lag zwischen 0,3 und 4,2 mg%. Von den 4 Versuchspersonen, bei denen der Zuckerstoffwechsel durch BZ 55 unbeeinflusst blieb, fiel der Reststickstoff im Blut in den folgenden Tagen ab. Der Anstieg des Reststickstoffes ist im allgemeinen um so höher, je kleiner das Glomerulusfiltrat ist.

VII. Rückresorption :

Im folgenden Abschnitt soll noch geprüft werden, ob die Ansprechbarkeit auf BZ 55 mit der Rückresorption in Zusammenhang steht. Diese liegt sowohl bei Diabetikern, die auf BZ 55 ansprechen, wie bei Therapieversagern etwa gleich hoch und zwar im Durchschnitt bei $97,7 \pm 0,55\%$ bzw. bei $97,4 \pm 0,54\%$. Bei unseren Stoffwechselgesunden lag der Rückresorptionsgrad etwas höher und zwar bei $98,6 \pm 0,41\%$ bzw. bei $98,5 \pm 0,54\%$ (Tb1. 5). Es kann also sowohl bei Diabetikern als auch bei Stoffwechselgesunden aus der Rückresorption von BZ 55 kein Rückschluß bezüglich der Ansprechbarkeit auf das Präparat gezogen werden.

B E S P R E C H U N G.

I. Acetylierungsgrad:

Bei systematischer Überprüfung der Sulfonylharnstoff (SH)-Ausscheidung im Harn fanden HANUSCH und JORKE, daß annähernd die Hälfte des bei der Dauertherapie zugeführten Nadisans als freies Sulfonamid ausgeschieden wird.

Dieses Ergebnis konnten auch wir bestätigen (Tbl. 5). Bei unseren Diabetikern und Stoffwechselgesunden bestand gleichsinnig ein geringer Unterschied der Durchschnittswerte zwischen positiven und negativen Fällen, indem die Positiven einen höheren Acetylierungsgrad im Urin aufwiesen. Dies wurde auch von WOLF und Mitarbeitern behauptet.

Der Acetylierungsgrad im Blut ist sehr gering (Tbl. 5). Einen Unterschied zwischen den Diabetikern und Stoffwechselgesunden und zwischen den positiven und negativen Fällen konnten wir nicht finden.

II. Blutspiegel :

Bei oraler Gabe eines SH steigt der Blutspiegel relativ rasch an, fällt jedoch nur zögernd über Tage hinaus wieder ab. Eine orale Dosis von 2 gr wirksamer Substanz benötigt z. B. fünf Tage, um im Blut nicht mehr nachweisbar zu sein (HANUSCH, JORKE; ACHELIS, HARDEBECK; KLEINSORGE).

Die Sulfonamidkonzentration im Blut ist bei gleicher Sulfonamiddosierung individuell außerordentlich verschieden. FUCHS, MICHEL und FOERDER untersuchten einige Bedingungen, die für die Entstehung unterschiedlicher Sulfonamidspiegel im Blut bei gleicher Dosierung in Betracht kommen. Eine Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Höhe des

Sulfonamidspiegels im Blut bzw. der Resorption konnten sie nicht nachweisen. Bei unseren Fällen (Diabetikern und Stoffwechselgesunden) war diese Beziehung ebenfalls nicht aufstellbar (Abb. 4).

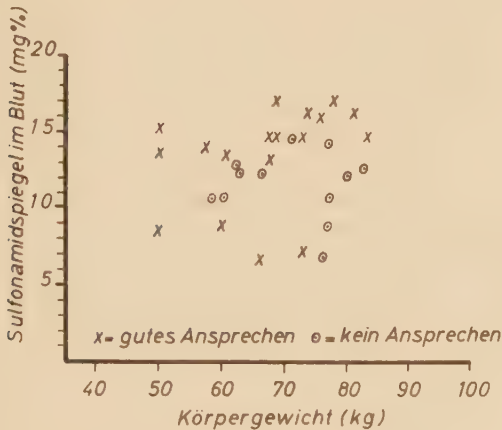


Abbildung 4

Beziehung zwischen dem Sulfonamidspiegel im Blut (mg%) und dem Körpergewicht (kg) bei 19 Diabetikern und 11 Stoffwechselgesunden. (x = gutes Ansprechen; o = kein Ansprechen).

Es bestand nur ein geringer Unterschied in der Höhe des Blutspiegels von BZ 55 zwischen den positiven und negativen Fällen sowohl bei Diabetikern als auch bei Stoffwechselgesunden (TbI. 1 bis 5). Ein Unterschied ließ sich jedoch weder bei Diabetikern noch bei Stoffwechselgesunden sichern.

Die Höhe des initial erreichten Blutspiegels von BZ 55 kann unterschritten werden, ohne daß es dabei sofort zu einer Verschlechterung des Stoffwechsels kommt. Andererseits tritt eine Glykosurie bereits vor vollständiger Eliminierung des SH auf. Auf Grund dieser Beobachtungen führte HANUSCH und JORKE den Begriff des wirksamen Schwellenwertes ein. Er ist durch denjenigen SH-Spiegel gekennzeichnet, bei dem die diabetische Stoffwechsel-

lage gerade noch ausgeglichen ist. Die Erhaltungsdosis ist demnach diejenige Menge BZ 55, die notwendig ist, um den SH-Blutspiegel gerade noch oberhalb des Schwellenbereiches zu halten. Dieser Schwellenbereich ist eine individuelle Größe. Es ist deshalb sinnlos, kleinere Mengen zu geben. Andererseits ist hierdurch erklärt, daß keine absoluten Unterschiede zwischen positiven und negativen Fällen bestehen. Auch das bessere Ansprechen des Altersdiabetes auf die orale Therapie hängt mit der Höhe des Sulfonamidspiegels im Blut nicht zusammen. Dies geht auch aus vorliegenden Untersuchungen hervor.

FUCHS, MICHEL und FOERDER konnten eine Korrelation zwischen dem Sulfonamidspiegel im Blut und dem Acetylierungsgrad im Harn nachweisen. Diese Relation war in unserem Material nicht vorhanden (Abb. 5).

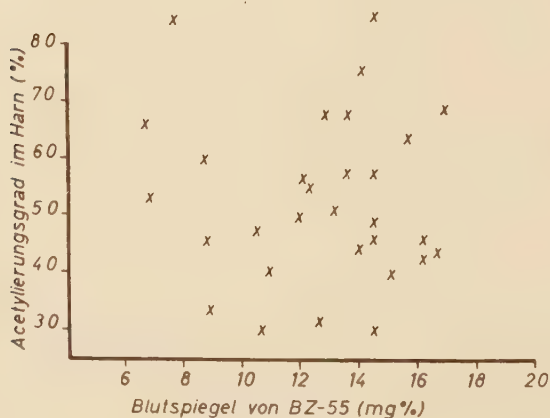


Abbildung 5

Beziehung zwischen dem Blutspiegel von BZ 55 (mg%) und dem Acetylierungsgrad von BZ 55 im Harn (%) bei 19 Diabetikern und 11 Stoffwechselgesunden.

III. Die Eliminationsgeschwindigkeit

von BZ 55 wird wesentlich von der Nierenfunktion beeinflusst und ist individuell verschieden. An Hand unserer Fälle wird deutlich, daß Patienten mit eingeschränktem Glomerulusfiltrat weniger SH im Harn ausscheiden. Diabetiker mit einem Glomerulusfiltrat von durchschnittlich $88 \pm 6,3$ ccm/min schieden im Durchschnitt $290 \pm 48,8$ mg BZ 55 innerhalb 24 Stunden aus, Zuckerkrankte mit einer Kreatinin-Clearance von $124 \pm 9,43$ ccm/min $486 \pm 92,6$ mg. Stoffwechselgesunde zeigten ein ähnliches Verhalten. Die Nadisanausscheidung lag bei Stoffwechselgesunden, die auf BZ 55 mit einem Abfall des Blutzuckers reagierten, bei 247 ± 34 mg BZ 55 in 24 Stunden. Die negativen Fälle unter den Stoffwechselgesunden hatten eine durchschnittliche Nadisanexkretion von 406 ± 73 mg/24 Std. Ein signifikanter Unterschied in der Nadisanausscheidung zwischen den auf die orale Therapie ansprechenden und nicht ansprechenden Diabetikern und Stoffwechselgesunden bestand zwar nicht, da die individuellen Größen sehr stark schwankten.

Nach den Untersuchungen von KLAUS und STRIPECKE; FUCHS, MICHEL und FOERDER soll auch die Ausscheidungsgeschwindigkeit von der Harnmenge abhängig sein. Dies ließ sich an der absoluten Größe zwar nicht sichern, kam aber später bei den Clearancewerten zum Nachweis (Abb. 6).

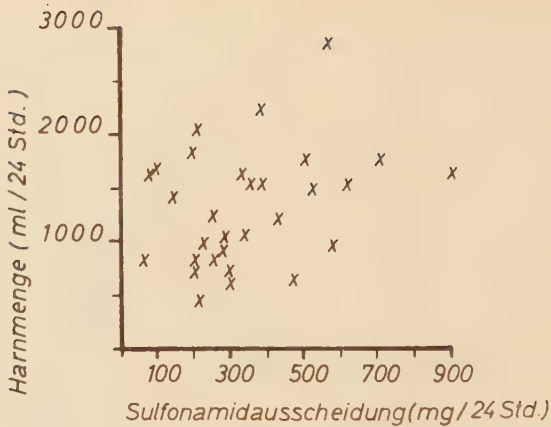


Abbildung 6

Beziehung zwischen dem Harnvolumen (ccm in 24 Std) und der SH-Ausscheidung (mg/24 Std) bei 19 Diabetikern und 11 Stoffwechselgesunden.

IV. Kreatinin-Clearance:

Nach den Untersuchungen von MOELLER und HÜMMER liegt die Kreatinin-Clearance bei Diabetikern, die auf die orale Therapie ansprechen, niedrig. Bei einer Kreatinin-Clearance von über 125 ccm/min konnten sie bei ihren Fällen kein Ansprechen auf die orale Therapie feststellen. Dieses Untersuchungsergebnis konnte auch an Hand unserer Befunde bei 19 Diabetikern und 11 Stoffwechselgesunden bestätigt werden. Diabetiker, die auf die orale Therapie ansprachen, hatten ein durchschnittliches Glomerulusfiltrat von $88 \pm 6,3$ ccm/min; bei Therapieversagern betrug die Kreatinin-Clearance $124 \pm 9,43$ ccm/min. Auch unsere stoffwechselgesunden Probanden zeigten in dem Verhalten der Kreatinin-Clearance zur Ansprechbarkeit einen deutlichen Unterschied. In positiven Fällen betrug

die Kreatinin-Clearance bei Stoffwechselgesunden $93 \pm 7,43$ ccm/min, in den negativen Fällen $145 \pm 4,27$ ccm/min. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse glauben wir in der Größe der Kreatinin-Clearance einen deutlichen Anhaltspunkt für die Ansprechbarkeit auf die orale Diabetestherapie zu besitzen.

V. Renale Clearance von BZ 55:

Die renale Clearance von BZ 55 ist sehr niedrig (KLAUS und STRIPECKE) und schwankt bei unseren Untersuchungen zwischen 0,4 und 4,8 ccm/min. CHENG-CHUN LEE, ANDERSON und CHEN führten Untersuchungen an Hunden durch. Sie fanden renale Clearancewerte von BZ 55, die zwischen 1,6 und 4,8 ccm/min lagen, bei einem Mittelwert von $2,9 \pm 0,2$ ccm/min.

Unsere Diabetiker und Stoffwechselgesunden, die auf die orale Therapie ansprachen, zeigten eine etwas niedrigere Clearance an freiem BZ 55 als Therapieversager. Bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden betrug sie bei den positiven Fällen im Durchschnitt $1,6 \pm 0,32$ bzw. $1,3 \pm 0,26$ ccm/min. Hatte BZ 55 keinen Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel, so betrug die renale Clearance $3,1 \pm 0,54$ bzw. $2,6 \pm 0,58$ ccm/min. Bei den Diabetikern war der Unterschied sogar statistisch signifikant.

Nach KLAUS und STRIPECKE soll bei einem Glomerulusfiltrat von unter 40 ccm/min die Nadisan-Clearance unter 2 ccm/min absinken. Es handelte sich dabei um Patienten mit Nephrosklerose, chronischer Nephritis und chronischer Phylonephritis. Dies dürften auch unsere Untersuchungen bestätigen, daß Patienten mit einer niedrigen Kreatinin-Clearance auch eine niedrige Nadisan-Clearance besitzen. KLAUS und STRIPECKE konnten eine Abhängigkeit der Clearancewerte für Nadisan von der Diurese nachweisen, welche auch bei unseren Diabetikern und Stoffwechselgesunden festzustellen war (Abb. 7). Je stärker die Diurese, desto größer die Nadisan-Clearance. Diese Eigenschaften von BZ 55 sind denen des Harn-

stoffs sehr ähnlich, denn die Größe der Harnstoffclearance nimmt bei steigender Diurese zu. Trotzdem besteht bei unseren Fällen keine Abhängigkeit der Ansprechbarkeit von der Diurese.

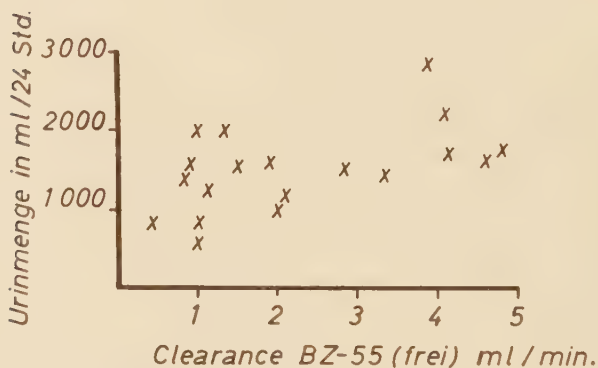


Abbildung 7

Beziehung zwischen der Diurese (ccm/24 Std) und der Clearance von freiem BZ 55 (ccm/min) bei 19 Diabetikern.

Eine strenge Korrelation zwischen dem Glomerulusfiltrat und der Nadi-san-Clearance ergibt sich nicht (KLAUS und STRIPECKE) (Abb. 2).

VI. Verhalten des Reststickstoffes:

Das Verhalten des Reststickstoffes unter BZ 55 bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden wurde im vorhergehenden Abschnitt ("Ergebnisse") bereits ausführlich behandelt. Wir sahen hier, daß diejenigen Versuchspersonen, die auf BZ 55 mit einem Abfall des Blutzuckers reagierten, mit

wenigen Ausnahmen in den folgenden Tagen einen, wenn auch geringen, Anstieg des Reststickstoffes aufzuweisen hatten. Dieser Rest-N-Anstieg lag jedoch in den meisten Fällen noch im Bereich der Fehlerbreite der Methode. Umgekehrt fiel fast bei allen Diabetikern und Stoffwechselgesunden, die auf BZ 55 nicht ansprachen, der Rest-N im Blut ab. Diese Änderung des Rest-N gegenüber dem Ausgangswert war nur sehr gering und dürfte in den meisten Fällen noch innerhalb der methodischen Fehlerbreite liegen. Auffallend ist jedoch, daß unsere Versuchspersonen nahezu einheitlich reagierten, je nachdem ob sie auf BZ 55 ansprachen oder nicht, mit einem Anstieg bzw. Abfall des Rest-N vom Ausgangswert. Es kann hieraus geschlossen werden, daß bei den positiven Fällen immer ein individueller unterschiedlicher Spiegel erreicht wird, der im Rest-N-Anstieg seinen Ausdruck findet.

MOELLER und HÜMMER beobachteten bei ihren 38 Diabetikern in 7 Fällen von Niereninsuffizienz einen Anstieg des Rest-N bis zu maximal 26 mg%.

VII. Rückresorption :

Wie bereits erwähnt, wird Nadisan glomerulär filtriert und tubulär rückresorbiert. Diese tubuläre Rückresorption beträgt nach unseren Fällen 94 bis 99 %. Dieser hohen tubulären Rückresorption ist es zu verdanken, daß trotz Verabreichung kleiner Erhaltungsdosen ein relativ hoher SH-Spiegel im Blut erhalten werden kann.

Bei unseren Diabetikern, die auf BZ 55 ansprachen, beträgt der tubuläre Rückresorptionsgrad $97,7 \pm 0,55 \%$. Tritt unter BZ 55 keine Senkung des Blutzuckers ein, so werden $97,4 \pm 0,54 \%$ freies BZ 55 rückresorbiert. Der Rückresorptionsgrad bei unseren Stoffwechselgesunden betrug bei den positiven Fällen $98,6 \pm 0,41 \%$, bei den negativen Fällen $98,5 \pm 0,54 \%$.

Dieses Ergebnis stimmt mit den von KLAUS und STRIPECKE erhobenen

Befunden gut überein. Die tubuläre Rückresorption ist in unseren Fällen beim Stoffwechselgesunden etwas höher als beim Diabetiker. Zwischen Nierenkranken und Nierengesunden besteht kein wesentlicher Unterschied. Wir konnten jedoch eine gewisse Korrelation zwischen der Diurese und der Rückresorption des freien BZ 55 feststellen. Diese tubuläre Rückresorption ist bei unseren Fällen um so größer, je kleiner die Diurese ist. Auch hier ergibt sich wieder eine Parallele zum Harnstoff. Letzterer diffundiert passiv zurück. Bei großer Diurese ist seine Rückresorption mangels Zeit geringer, als bei kleiner Diurese.

Mit Hilfe von Tierversuchen haben CHENG-CHUN LEE, ANDERSON und CHEN ermittelt, daß im Durchschnitt $96,3 \pm 0,2\%$ des glomerulär filtrierten Nadisans im Tubulus rückresorbiert werden.

Aus unseren Untersuchungen kann man also folgern, daß grundsätzlich Stoffwechselgesunde ähnlich reagieren wie Diabetiker, obwohl bei den Nichtdiabetikern die Ergebnisse sich nicht immer statistisch sichern lassen. Fast ausschließlich scheint die Größe des Glomerulusfiltrates entscheidend für die Ansprechbarkeit zu sein, während die Größe der Rückresorption keine Rolle spielt. Die Höhe des Blutspiegels von BZ 55 zeigt nur andeutungsweise einen Unterschied. Dies wird dadurch erklärt, daß bei jedem Patienten ein individueller Blutspiegel erreicht werden muß (HANUSCH und JORKE). Ein generell unterschiedlicher Blutspiegel ist demnach nicht zu erwarten. Hieraus resultiert natürlich auch, daß die Clearance von BZ 55, bei der ja der Blutspiegel eine wesentliche Rolle spielt, keinen generellen Unterschied aufweist. Eine gewisse Abhängigkeit von der Diurese ist noch zu berücksichtigen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Es wurden 19 Diabetiker und 11 Stoffwechselgesunde untersucht. Das Glomerulusfiltrat ist nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen für die Einstellbarkeit des Diabetes auf die orale Behandlung von Bedeutung. Patienten mit einem Filtrat von über 124 ccm/min sind für die orale Therapie ungeeignet.

Die Clearance an freiem BZ 55 ist niedrig und liegt in unseren Fällen zwischen 0,4 und 4,8 ccm/min. Patienten, die auf die orale Behandlung ansprechen, weisen eine etwas niedrigere Clearance an BZ 55 auf, als Therapieversager. Ein signifikanter Unterschied besteht bei den Diabetikern.

Die Ausscheidung von BZ 55 im Harn liegt bei unseren positiven Fällen etwas niedriger, als bei den negativen Fällen. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied.

Der Blutspiegel von BZ 55 ist bei unseren positiven Fällen etwas höher. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht.

Acetylierungsgrad im Blut und Harn, filtrierte Menge von BZ 55 und Rückresorptionsgrad weisen bei Patienten, die auf BZ 55 ansprechen, wie bei Therapieversagern keinen Unterschied auf.

Diabetiker und Stoffwechselgesunde zeigen im Verhalten der Kreatinin-Clearance, der Nadisanausscheidung im Harn, des Blutspiegels, des Acetylierungsgrades und der Rückresorption kein unterschiedliches Verhalten. Bezüglich der Clearance an freiem BZ 55 reagieren Diabetiker und Stoffwechselgesunde ebenfalls gleich, nur war der Unterschied in der Höhe der Nadisan-Clearance zwischen positiven und negativen Fällen bei den Diabetikern ein größerer als bei den Stoffwechselgesunden. Da also Diabetiker und Nichtdiabetiker in Abhängigkeit von der Nierenfunktion auch eine Abhängigkeit auf die Ansprechbarkeit von BZ 55 aufweisen, scheint nun die Nierenfunktion in erster Linie neben allen anderen Faktoren für die Ansprechbarkeit verantwortlich zu sein.

Name	Alter	Diabetes- dauer	Kreati- min-Clea- rance (ccm/min)	Clearance BZ 55 (ccm/min)	Rest-N (mg%)	Urinzuk- kerabfall (gr/24 Std)	Blutzuk- kerabfall (mg%)	Blutspiegel BZ 55 (mg%)	Acety- tylier. Grad Blut (%)	BZ 55 im Urin (mg/24 Std)	Acety- lier. Grad Urin (%)	Filtr. Mon- ge BZ 55	Rückre- sorptions- Grad (%)
J. A.	68 J.	4 Jahre	83	1,1 (2,3)	+ 8,2	20	100	15,1 (15,0)	0,0	245 (405)	39,5	12,5 (12,5)	98,6 (97,1)
R. M.	60 J.	7 Jahre	100	0,4 (1,0)	+ 2,4	49	195	13,7 (13,6)	0,0	58 (178)	67,4	13,1 (13,1)	99,7 (98,3)
L. G.	62 J.	1 Jahr	90	2,8 (4,9)	+ 6,4	5	24	14,0 (14,6)	4,1	622 (1123)	44,6	12,6 (13,0)	98,1 (97,4)
D. Th.	81 J.	2 Jahre	80	1,0 (1,5)	+ 8,4	30	70	16,8 (18,1)	7,2	300 (534)	43,8	13,4 (14,5)	98,6 (97,4)
W. J.	63 J.	1 Jahr	58	2,0 (4,1)	+ 3,4	29	50	8,6 (9,7)	11,3	280 (690)	59,4	4,3 (4,8)	94,6 (88,2)
G. K.	68 J.	4 Jahre	100	4,1 (9,6)	+ 3,0	19	54	6,6 (6,8)	2,9	380 (1100)	65,5	6,6 (6,7)	94,1 (87,0)
H. B.	67 J.	3 Jahre	64	0,9 (6,0)	+ 7,1	-	70	7,1 (7,5)	5,3	80 (516)	84,5	4,5 (4,8)	97,8 (91,9)
H. L.	47 J.	14 Tage	110	1,0 (2,0)	+ 5,0	38	83	14,5 (14,5)	0,0	206 (387)	46,8	15,9 (15,9)	99,3 (98,7)
S. E.	72 J.	4 Jahre	115	2,1 (3,5)	+ 0,6	20	66	16,3 (16,8)	3,6	430 (784)	45,2	18,1 (18,7)	98,1 (96,7)
L. E.	51 J.	14 Tage	108	1,0 (3,0)	+ 6,6	37	45	17,0 (17,3)	1,2	208 (660)	68,5	18,4 (18,4)	99,2 (97,0)
L. K.	69 J.	7 Jahre	60	1,5 (2,8)	- 5,6	-	25	14,5 (14,7)	1,4	386 (714)	45,9	6,7 (8,7)	97,0 (94,1)

Tabelle 1

11 Diabetiker, welche auf BZ 55 gut ansprechen.

(Die Zahlen in Klammern geben die Werte für Gesamt-BZ 55 (freies u. acetyliertes) wieder; + bzw. - bedeuten Rest-N-Anstieg bzw. Abfall)

Name	Alter	Diabetes- dauer	Kreati- nin-Clea- rance (ccm/min)	Clearance BZ 55 (ccm/min)	Rest-N (mg%)	Blutspiegel BZ 55 (mg%)	Acetylier- Grad Blut (%)	BZ 55 im Urin (mg/24 Std)	Acetylier- Grad Urin (%)	Filtr. Menge BZ 55	Rückresorp- tionsgrad (%)
H. K.	30 J.	2 Mon.	130	0,8 (2,2)	+ 1,0	12,9(13,2)	2,3	140 (429)	67,4	16,7(16,9)	99,5(98,5)
G. N.	65 J.	1 1/2 J	125	3,9 (7,2)	- 3,5	10,5(10,8)	2,8	571(1097)	47,9	13,1(13,5)	97,6(94,0)
K. L.	25 J.	3 Jahre	132	4,1 (5,4)	- 1,4	10,7(10,6)	0,0	699(1004)	30,4	14,1(14,1)	95,5(93,7)
L. W.	31 J.	14 Tage	152	4,8(10,4)	- 1,0	6,8 (7,1)	4,2	504(1076)	53,2	10,8(11,0)	96,7(93,2)
K. J.	63 J.	2 Mon.	130	1,9 (4,3)	- 10,8	12,1 (12,0)	0,0	326(750)	56,5	15,7(16,0)	98,6(96,2)
H. H.	38 J.	2 Jahre	155	4,6 (6,6)	- 2,8	8,9 (9,3)	4,3	928(1393)	33,4	13,8(13,8)	96,8(94,4)
B. F.	35 J.	4 Jahre	90	1,3 (2,7)	- 3,0	12,3 (12,6)	2,4	194(430)	54,9	11,1(11,3)	98,9(98,9)
M. P.	70 J.	1 Jahr	80	3,3 (4,3)	- 7,4	12,6 (12,6)	0,0	523(768)	31,9	9,8 (9,8)	95,4(92,1)

Tabelle 2

8 Diabetiker, welche auf BZ 55 nicht ansprachen.

Name	Alter	Kreati- nin-Clea- rance (ccm/ min)	Clearance BZ 55 (ccm/min)	Rest- N (mg%)	Blutzuk- ker-Ab- fall (mg%)	Blutspiegel BZ 55 (mg%)	Acc- tylier- Grad Blut (%)	BZ 55 i. Urin (mg/ 24 Std)	Acc- tylier Grad Urin (%)	Filtr. Menge BZ 55	Rückresorp- tions-Grad (%)
M. E.	56 J.	98	0,4 (2,5)	+ 1,2	38,0	14,7 (15,1)	2,7	86,4 (558)	84,5	14,4 (14,8)	99,6 (97,4)
R. G.	30 J.	110	1,1 (2,3)	+ 1,8	14,0	13,1 (13,7)	4,4	252 (508)	50,4	12,4 (12,6)	99,5 (98,4)
R. R.	72 J.	72	2,7 (4,8)	+ 4,2	48,0	8,8 (8,8)	0,0	334 (622)	46,3	6,4 (6,4)	96,4 (96,4)
R. Ph.	58 J.	85	1,5 (2,3)	+ 1,8	29,0	16,2 (17,0)	4,7	347 (598)	42,0	13,7 (14,4)	98,3 (97,2)
St. A.	46 J.	100	1,6 (4,0)	+ 0,3	14,0	15,8 (16,7)	5,4	290 (784)	63,0	15,8 (16,7)	98,7 (91,0)
B. A.	45 J.	120	1,1 (3,1)	+ 0,8	31,0	13,6 (14,5)	6,2	215 (510)	57,8	16,3 (17,4)	99,0 (98,0)
H. J.	30 J.	66	1,0 (2,3)	+ 3,0	25,0	14,5 (15,4)	5,8	207 (491)	57,8	9,5 (10,2)	98,4 (95,8)

Tabelle 3

7 Stoffwechselgesunde, welche auf BZ 55 gut ansprachen.

Name	Alter	Kreati- nin-Clea- rance (ccm/ min)	Clearance BZ 55 (ccm/min)	Rest- N (mg%)	Blutzuk- ker-Ab- fall (g/24 Std)	Blutspiegel- BZ 55 (mg%)	Ace- tylier. Grad Blut (%)	BZ 55 i. Urin (mg/24 Std)	Ace- tylier. Grad Urin (%)	Filtr. Menge BZ 55	Rückresorp- tions-Grad (%)
W. A.	26 J.	158	1,5 (2,1)	+ 3,1	--	14,5 (14,5)	0,0	270 (382)	29,3	22,1 (21,9)	99,2 (99,2)
M. G.	19 J.	141	1,7 (6,4)	- 2,5	--	14,2 (14,7)	3,4	300 (1200)	75,0	20,0 (20,7)	99,7 (98,8)
E. St.	60 J.	142	3,0 (5,7)	- 1,6	--	12,0 (12,5)	4,0	580 (1140)	49,1	17,0 (17,7)	97,6 (95,5)
St. J.	20 J.	140	4,0 (6,7)	- 3,2	--	10,9 (11,0)	0,9	474 (789)	39,9	10,2 (10,4)	97,6 (95,3)

Tabelle 4

4 Stoffwechselgesunde, welche auf BZ 55 nicht anspra-
chen.

	Diabetiker		Stoffwechselgesunde	
	angesprochen	nicht angesprochen	angesprochen	nicht angesprochen
Kreatinin-Clearance (ccm/min)	88 $\pm$ 6,3	124 $\pm$ 9,43	93 $\pm$ 7,43	145 $\pm$ 4,27
Clearance - BZ 55 (ccm/min)	1,6 $\pm$ 0,32 3,7 $\pm$ 0,74	3,1 $\pm$ 0,54 5,4 $\pm$ 0,94	1,3 $\pm$ 0,26 3,0 $\pm$ 0,37	2,6 $\pm$ 0,58 5,2 $\pm$ 1,06
BZ 55 im Urin (mg/24 Std)	290 $\pm$ 48,8 645 $\pm$ 87,0	486 $\pm$ 92,6 868 $\pm$ 119,5	247 $\pm$ 34,0 581 $\pm$ 38,5	406 $\pm$ 73,0 880 $\pm$ 188
Blutspiegel - BZ 55 (mg%)	13,1 $\pm$ 1,14 13,5 $\pm$ 1,16	10,8 $\pm$ 0,75 11,0 $\pm$ 0,72	13,8 $\pm$ 0,93 14,5 $\pm$ 1,04	12,9 $\pm$ 0,87 13,2 $\pm$ 0,88
Acetylierungsgrad (%)	3,4 $\pm$ 1,07	2,0 $\pm$ 0,64	4,2 $\pm$ 0,82	2,08 $\pm$ 0,96
Acetylierungsgrad (%)	55,6 $\pm$ 4,3	46,9 $\pm$ 4,8	57,4 $\pm$ 5,28	48,4 $\pm$ 9,75
Rückresorption (%)	97,7 $\pm$ 0,55	97,4 $\pm$ 0,54	98,6 $\pm$ 0,41	98,5 $\pm$ 0,54

Tabelle 5

Mittelwerte bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden.

Für die freundliche Überlassung eines Themas zur Dissertation und für die vielen Anregungen möchte ich

Herrn Professor Dr. Julius Moeller

herzlichen Dank sagen.

Herrn Professor Dr. Ernst Wollheim

danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

LITERATUR :

- ACHELIS, J. D.,
HARDEBECK, K. : Dtsch. med. Wschr. 80 : 1452 (1955).
- ARDUINO, F. : Medicina Chirurgia Pharmacia 253 (1957).
- BERTRAM, F. : Die Umschau 57 : 5 (1957).
- BERTRAM, F.,
BENDFELDT, E., OTTO, H. : Dtsch. med. Wschr. 80 : 1455 (1955),
81 : 274 (1956).
- BOVET,
DUBOST : zit. von Beringer, A. und Linder, A.
in: Wiener klin. Wschr. 16 : 316 (1956).
- BOVET,
DUBOST : zit. von Constam, Gr., Bonhote, D.,
Fellmann, H., Heller, A., Labhart, A.,
Spühler, O., Wenger, V.
in: Schweiz. med. Wschr. 86 : 699 (1956).
- BRATTON,
MARSHALL : J. biol. Chem. 128, 537 (1939).
- CHALIOUNGUI, P.,
AWNI, A. Y., GHAREEB, A.
SHAWARBY, K. (Kairo) : Ärztl. Praxis IX : 45 (1957).
- CHENG-CHUN LEE, R. C.,
ANDERSON, CHEN, K. K. : Arch. int. pharmacodyn. CXIII, No. 3-4
(1958).
- FRANKE, H.,
FUCHS, J. : Dtsch. med. Wschr. 80 : 1449 (1955).
- FUCHS, K. J.
MICHEL, W., FOERDER, H. K. : Die Medizinische 15 : 627 (1958).
- HAAK : zit. von Achelis und Hardebeck
in: Dtsch. med. Wschr. 80 : 1452 (1955).
- HANUSCH, A.,
JORKE, D. : Ärztliche Forschung 9 : 451 (1957).
- HÖPKER, W. : Klin. Wschr. 35 : 668-672 (1957).
- KLAUS, D.,
STRIPECKE, W. : Zeitschr. ges. Inn. Med. 7 : 289 (1957).

- KLEINSORGE, H. : Zeitschr. ärztl. Fortbildung 50 : 407 (1956)
- LOUBATIERES, A. : Ann. endocr. Paris 18 : 161-170 und
Presse med. 64 : 1873 (1956).
- LOUBATIERES, A. : zit. von Beringer, A. und Linder, A.
in: Wiener klin. Wschr. 16 : 316 (1956).
- LOUBATIERES, A. : zit. von Constam, G. R., Bonhote, D.,
Fellmann, H., Heller, A., Labhart, A.,
Spühler, O., Wenger, V.
in: Schweiz. Wschr. 86 : 699 (1956).
- LOUBATIERES, A. : zit. von Constam, G. R.
in: Médecine et Hygiène Nr. 323 (1956).
- MEHNERT, H.,
MARBLE, A. : Vortrag anläßl. des Int. Diabet. Kongres-
ses in Düsseldorf (1958).
- MERCK : Med.-chem. Untersuchungen VII, S. 83 (1956)
- MOHNIKE, G.,
WITTENHAGEN, G. : Dtsch. med. Wschr. 82 : 1556 (1957).
- MOHNIKE, G.,
ULRICH, H., JUTZI, E. : Dtsch. med. Wschr. 82 : 1514 (1957).
- MOELLER, J.,
HÜMMER, N. : Vortrag Int. Kongress Wiesbaden
(1957).
- PFEIFFER, E. F.,
SCHÖFFLING, K.,
STEIGERWALD, H.,
DITSCHUNEIT, H., HEUBEL, F. : Dtsch. Med. Wschr. 82 : 1544 (1957).
- SACHSSE, B. : Ärztl. Wschr. 12 : 870, Heft 39 (1957).
- VONKENNEL, J.,
KIMMIG, J. : Klin. Wschr. S. 2 (1941).
- WOLF, F. W.,
STEWART, G. A.,
CROWLEY, M. F. : Brit. med. J. (1956) S. 440.

LEBENS LAUF :

Ich, Max Lehrnbecher, wurde am 6.1.1929 als Sohn des Oberregierungs-medizinalrates Dr. Paul Lehrnbecher und seiner Ehefrau Wally Lehrnbecher, geb. Schrötz, in Würzburg geboren.

Von 1935 bis 1939 besuchte ich die Volksschule und anschließend bis zu meiner Reifeprüfung im Juni 1948 das staatliche Realgymnasium in Würzburg. Nach längerer Tätigkeit als Krankenpfleger am Juliusospital in Würzburg studierte ich vom Sommersemester 1950 bis Wintersemester 1955/56 Medizin an der Julius Maximilians-Universität in Würzburg. Im Herbst 1952 bestand ich das Physikum und legte im Januar 1957 das medizinische Staatsexamen ab.

Seit März 1957 bin ich als Pflichtassistent bzw. als Volontärassistent bei Prof. Dr. Wollheim an der Medizinischen Universitätsklinik in Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

max Lehrnbecher

